



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Acufenos: revisão sistemática

André Ferreira Oliveira

ABRIL'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Acufenos: revisão sistemática

André Ferreira Oliveira

Orientado por:

Dr. Marco Simão

ABRIL'2017

Resumo

Os acúfenos consistem na percepção de um som elementar ou complexo na ausência de qualquer estímulo auditivo. A sua prevalência é bastante alta e, provavelmente, uma parte da população não está diagnosticada.

Estes apresentam várias etiologias, sendo maioritariamente provocados na ausência de estímulos do sistema nervoso central. A etiologia dos acúfenos permite a sua classificação em Acúfenos Objectivos e Acúfenos Subjectivos.

Apesar de toda a investigação desenvolvida a sua fisiopatologia continua pouco esclarecida. Actualmente existem várias teorias sobre esta, umas mais aceites que outras, sendo que a principal e mais recente sugere o sistema nervoso central como responsável pelos acúfenos, derivando estes de uma resposta neuroplástica à privação de som.

Em termos terapêuticos, muitas opções tem sido testadas e desenvolvidas. No entanto, apesar de todos os avanços já conseguidos, ainda não foi possível chegar a cura desta patologia.

Abstract

Tinnitus is described as the perception of an elementar or complex sound in the absence of external stimulation. It has a prevalence of 17,7% worlwide, however, this percentage can increase, due to a large undiagnosed population.

This patology can have various causes, but, it's major cause is the lack of stimulation in central nervous system. The etiology allows the classification of tinnitus in Objective and Subjective.

Although there are lots of theories about the pathophysiology of tinnitus, none of them is totally accepted by the cientific community. The most recente one suggests that the central nervous system is responsible for tinnitus as a neuroplastic response to absence of stimulation by sound.

Many treatments have been tested and investigated, however, the cure for this disease is still an enigma.

Palavras chave: Acúfenos, Tinnitus

O Trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

INTRODUÇÃO	5
CLASSIFICAÇÃO	6
OBJECTIVOS VS SUBJECTIVOS	6
PRIMÁRIOS VS SECUNDÁRIOS	7
ETIOLOGIA	8
ACUFENOS OBJETIVOS	8
ACUFENOS SUBJETIVOS	9
FISIOPATOLOGIA	10
MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	13
TRATAMENTO	14
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	14
TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO	15
NOVAS ABORDAGEM	15

Introdução

Os acúfenos são uma patologia com alta prevalência, afectando cerca de 17,7% da população mundial ¹. São mais comuns no sexo masculino e apresentam um amplo espectro de gravidade, podendo variar desde um ligeiro incómodo a um som totalmente incapacitante. A gravidade, por sua vez, correlaciona-se diretamente com a idade de apresentação, sendo que indivíduos mais velhos apresentam geralmente quadros mais graves.

O termo acúfenos (tinnitus) deriva da palavra latina “tinnire”, que significa “apitar/tocar”. Consistem na percepção de som na ausência de qualquer estímulo auditivo. Os sons percebidos pelos doentes são habitualmente elementares - sons simples – porém, podem também ser percebidos sons complexos.

Os acúfenos são considerados sintoma e não doença, e como qualquer sintoma podem ter numerosas causas. Desta forma, abrangem uma extensa lista de diagnósticos diferenciais. Regra geral, os acúfenos não têm qualquer significado para o doente, no entanto, casos em que estes sejam significativos, deve ser realizada uma avaliação psiquiátrica para exclusão de quadros de alucinação psicótica.

Não obstante dos grandes progressos feitos na medicina com o aparecimento de novos métodos de diagnóstico e tratamento, esta patologia permanece um desafio para a comunidade médica e científica.

Classificação

Os acúfenos são uma patologia muito discutida, nomeadamente a nível da sua classificação, não havendo, no entanto, unanimidade a nível mundial.

A maioria da população científica é apologistista de que os acúfenos podem ser divididos em duas grandes categorias: os objectivos e os subjectivos. Outra parte acredita que estes devem ser divididos em primários e secundários, afirmando que esta é uma separação que favorece a atitude clínica.

Objectivos vs Subjectivos

No que toca à divisão mais utilizada, temos os acúfenos objectivos que são considerados sons gerados pelo corpo humano e que, por condução tecidual, chegam aos ouvidos. Estes podem ser percebidos pelo próprio e podem também ser por outros indivíduos. Por outro lado, os acúfenos subjectivos são sons que não estão associados a um ruído físico, não existem externamente e só podem ser percebidos pelo próprio indivíduo.

Acúfenos objectivos são raros, representando menos de 1% dos casos. Os sons são muitas vezes produzidos por estruturas musculares ou vasculares da região da cabeça ou pescoço. Esta forma de acúfenos pode, por sua vez, ser dividida em 3 grandes grupos: pulsáteis, musculares e espontâneos.²

Os acúfenos objectivos pulsáteis são sons geralmente causados pela turbulência da circulação sanguínea, podendo estar sincronizados com o batimento cardíaco. Os acúfenos objectivos musculares são caracteristicamente descritos como um “clique” e, muito frequentemente, provocados por mioclonias do palato ou contrações do músculo tensor do tímpano ou músculo do estribo. Por fim, os acúfenos objectivos espontâneos relacionam-se com vibrações das células ciliadas externas da cóclea.

Acúfenos subjectivos são bastante mais frequentes e correspondem à percepção de um som sem a presença de qualquer estímulo auditivo. Os sons associados a esta classe de acúfenos são diversos e pensa-se que se encontram ligados a padrões armazenados de memórias auditivas, assim como a estados emocionais, integrados no sistema límbico. Encontram-se descritos como ringing, assobio, água a correr, zumbidos, grilos, cigarras, soprar do vento, entre outros. Grande parte da população já experienciou acúfenos subjectivos transitórios, com duração de poucos segundos ou minutos após exposição a ruídos muito altos.

Dentro dos acúfenos subjectivos, é importante destacar os acúfenos somáticos são um subtipo de sons em que a sua frequência ou intensidade é alterada com os movimentos do corpo, tais como: movimentos da mandíbula, revirar os olhos ou aplicar pressão na cabeça ou no pescoço. Destaca-se também que o padrão de manifestação dos acúfenos podem fornecer informações adicionais sobre a sua etiologia, sendo que quando têm maior intensidade de manhã sugerem o envolvimento de factores somáticos, como bruxismo, enquanto que acúfenos que desaparecem durante o sono e reaparecem horas depois de acordar sugerem que factores psicossomáticos, como contrações de músculos do pescoço ou movimentos da mandíbula.

Primários vs Secundários

Esta classificação alternativa serve de base ao desenvolvimento de guidelines de atuação médica. Nesta, os acúfenos primários ou idiopáticos consistem em sons sem qualquer causa aparente, podendo estar ou não associados com perda de audição neurosensorial. Apesar de atualmente não existir cura para esta patologia, uma grande variedade de terapias tem sido utilizadas e estudadas como tentativa de promover alívio sintomático.

Por outro lado, os acúfenos secundários são sons associados a uma causa específica (que não perda de audição neurosensorial) ou a uma doença orgânica conhecida, sendo assim considerados sintomas de uma grande variedade de patologias do sistema auditivo ou de outros sistemas. Desta forma são considerados tratáveis, sendo que a sua resolução passa pelo tratamento da causa subjacente.³

Etiologia

A etiologia dos acufenos é muitas vezes multifactorial, no entanto, muitos casos são resultantes da resposta do sistema nervoso central à insuficiente ou anormal estimulação do ouvido. Para abordar as etiologias, vamos usar o sistema de classificação de acufenos objetivos e subjetivos.

Acufenos Objetivos

Como já referido anteriormente, os acufenos objectivos são sons gerados no próprio corpo e podem ser pulsáteis, musculares ou espontâneos.⁴

Quando pulsáteis, estão na maioria das ocasiões associados a uma etiologia vascular, nomeadamente: sopros arteriais ou venosos, shunts arterio-venosos durais e paragangliomas. Os sopros arteriais geralmente estão presentes em artérias próximas do osso temporal, mais frequentemente no sistema carotídeo petroso. Os sopros venosos podem ser audíveis em indivíduos com deiscência do bulbo jugular, hipertensão sistémica ou pressão intracraniana aumentada. Os paragangliomas são neoplasias vasculares neuroendócrinas que se desenvolvem a partir de células paraganglionares da bifurcação carotídea, do bulbo jugular ou a partir das artérias timpânicas. Os sons pulsáteis gerados por estas neoplasias são transmitidos à cóclea e produzem acufenos objetivos.

Em relação aos acufenos objetivos musculares são o resultado de espasmos dos músculos do ouvido médio, nomeadamente do tensor do tímpano e do músculo do estribo. Mioclonias dos músculos do palato podem provocar sons tipo clique, o que poderá estar associado a distúrbios neurológicos, como Esclerose Múltipla. A disfunção da trompa de Eustáquio é também causa de acufenos, tendo estes a particularidade de serem síncronos com a respiração.

Os acufenos objetivos espontâneos têm origem em vibrações das células ciliadas externas da cóclea (também conhecidas como “outer hair cells”), podendo também ser denominados de emissões espontâneas otoacústicas.

Acufenos Subjetivos

Acufenos subjetivos são sintomas de um variado número de processos fisiopatológicos e as suas causas podem ser otológicas, neurológicas, infecciosas e relacionadas com fármacos.

As causas otológicas são as mais comuns e incluem perda de audição por exposição a ruído, presbiacusia, otosclerose, otites, impactação de cerúmen, doença de Ménière e perda de audição neurosensorial repentina. Como causas de etiologia neurológica temos lesões cerebrais, lesão em chicote, esclerose múltipla, schwannoma vestibular e outros tumores do ângulo ponto-cerebeloso. Acufenos podem ainda resultar de infecções, como por exemplo otite média, doença de lyme, meningite ou sífilis.

Alguns fármacos podem contribuir para o aparecimento de acufenos, sendo que os mais comumente associados são os salicilatos, os anti-inflamatórios não esteróides, aminoglicosídeos, diuréticos de ansa e agentes quimioterápicos.

Acufenos são considerados sintoma e não doença, por isso não existem testes que confirmem a sua existência ou gravidade. Como tal, muito do trabalho desenvolvido sobre acufenos é feito sem existência de evidências.

Os acufenos ocorrem na maioria das pessoas com audição normal, após exposição a silêncio. A crença de que são inteiramente psicossomáticos já está ultrapassada e, atualmente, a condição mais frequentemente associada é a perda auditiva por presbiacusia ou exposição a ruído.

Apesar de certas condições metabólicas terem sido associadas a acufenos, existe pouca evidência que possa suportar esta informação.

Fisiopatologia

Os acúfenos podem surgir por alterações patológicas ao longo de toda a via auditiva. Na maioria dos casos, ocorrem como consequência de lesões iniciais ao nível da cóclea, como perda súbita de audição, trauma por ruído, presbiacúsia ou administração de fármacos ototóxicos. Estas lesões podem resultar numa actividade neuronal anormal nas vias auditivas centrais e consequentemente provocar acúfenos. Alterações anormais no nervo auditivo (por exemplo, compressão microvascular ou schwannoma vestibular) também são causa.

Apesar disto, a associação entre a perda de audição e o aparecimento de acúfenos não é totalmente certa. Nem todos os indivíduos com perda de audição desenvolvem acúfenos e nem todos os que têm acúfenos apresentam um audiograma anormal. Este achado pode ser explicado pelo facto de algumas formas de perda de audição não serem detectadas por audiometria. Uma secção parcial do nervo coclear pode ocorrer sem afectar a gama de audição de uma pessoa. Pessoas com acúfenos que apresentam uma gama de audição normal, frequentemente apresentam regiões cocleares “mortas” ou células ciliadas externas danificadas comparado com pessoas normais.

A intensidade e tom dos acúfenos estão associados ao espectro de frequência da perda auditiva, indicando assim a importância da perda de audição no surgimento dos acúfenos. Este efeito é análogo à formação das percepções fantasma como consequência da perda de estímulo após amputação de um membro (dor fantasma).

Disfunções temporomandibulares e lesões do pescoço estão associados ao desenvolvimento de acúfenos persistentes. O responsável por este tipo de acúfenos é provavelmente o efeito do estímulo somatossensorial do nervo trigémio e de fibras de C2 na via auditiva central.

Os avanços na neuro-otometria confirmam a complexidade dos mecanismos fisiopatológicos, elucidando os locais onde tudo isto acontece. É agora sabido que aproximadamente 24% dos casos ocorrem como resultado de anormalidades na periferia otoacústica (ex: ouvido interno e nervo vestibulococlear), 35% originam-se nas vias acústicas e 41% têm como causa as estruturas supratentoriais.⁴

A teoria mais recente para a fisiopatologia sugere o sistema nervoso central como responsável pelos acúfenos, derivando estes de uma resposta neuroplástica à privação de som.

A privação do som pode ser a fonte desencadeante, contudo a subsequente cascata de acontecimentos que provoca as alterações neuronais no sistema auditivo central é que se responsabiliza pela manutenção desta condição. Estudos com PET Scan e Ressonância Magnética indicam que a perda de estímulos (inputs) cocleares a nível do sistema auditivo central (lesão das células ciliadas cocleares ou lesão do nervo vestibulo-coclear) podem resultar numa atividade neuronal anormal ao nível do córtex auditivo. Esta atividade está ligada à percepção dos acufenos.⁴

Adicionalmente, existe também uma perda de supressão do feedback neuronal, que ajuda a reforçar e modelar a memória auditiva no córtex central auditivo. A disrupção deste feedback leva a uma desinibição das sinapses normais e a criação de sinapses neuronais alternativas o que leva a percepção anormal de um som.

Uma diminuição da inibição e/ou um aumento da excitação pode levar a um desequilíbrio do balanço excitatório-inibitório e, assim sendo, uma hiperexcitabilidade neuronal - um número de neurónios estimulados aumentado a nível do sistema auditivo central é uma das possibilidades para o substrato neuronal dos acufenos. Perda auditiva coclear reduz a atividade neuronal da cóclea, e esta atividade reduzida aliada à região auditória periférica afectada provoca uma down-regulation dos processos inibitórios corticais. Esta down-regulation leva a uma hiperexcitabilidade nas estruturas auditivas centrais, incluindo o córtex auditivo primário. Estas alterações demoram horas ou dias a ocorrer nas estruturas auditivas, o que não se adequa com o facto de por vezes, os acufenos serem experienciados imediatamente após exposição a grandes ruídos.

A excitabilidade neuronal pode ser modulada por diferentes neurotransmissores e neuromoduladores que atuam através de canais ligando ou canais de voltagem, sendo isto um potencial alvo farmacológico.

Outro mecanismo possível para a ocorrência dos acufenos é a sincronicidade neuronal. Sincronicidade temporal no padrão de excitabilidade de diversos neurónios do córtex auditivo primário aumenta imediatamente após perda auditiva por exposição a ruído, especialmente em neurónios onde a zona de descodificação de vários sons se apresenta afectada. (Tonotopic array)

Por outro lado, os acufenos não apresentam uma correlação direta entre a cóclea danificada e o equilíbrio dos estímulos (inibitórios e excitatórios) que ocorrem ao longo da via auditiva, isto porque, o som pode persistir mesmo após cessação do estímulo do nervo auditivo, através da sua transecção.⁵

Grande parte da informação existente atualmente acerca dos acúfenos advém de estudos sobre a perda de audição em animais. Como tal, muitas questões ficam por responder e alguns autores questionam a validade destes testes em modelos animais.

Métodos de Diagnóstico

Os acúfenos são considerados sintomas e não doença, como tal, não existem testes que permitam afirmar a presença de acúfenos, existindo uma vasta possibilidade de diagnósticos.⁵ Isto exige uma avaliação muito cuidada de cada paciente que se apresente com acúfenos. Importante também é o efeito que esta patologia tem na qualidade de vida do paciente e dos seus familiares.

O primeiro passo, crucial a todo este processo, é distinguir entre acúfenos subjetivos e acúfenos objetivos, o que se consegue através de uma história bastante cuidadosa e exame físico.

A caracterização do som é essencial e deve ser feita com uma descrição exacta e determinação do seu começo, periodicidade, frequência, factores desencadeantes e sintomas associados. Outras queixas a nível otológico, como perda auditiva, pressão timpânica e vertigens, devem também ser documentadas. Desencadeantes, como ruído, stress ou falta de sono precisam de ser investigados. História de exposição a ruídos, lesão na cabeça, otite média e ainda, a possível toma de fármacos ototóxicos precisam ser questionados

Além da história detalhada, é também muito importante o estado psicológico do paciente.⁶

Deve ser realizado um exame completo da cabeça e do pescoço e este deve incluir avaliação otológica e neurológica. Deve ser prestada atenção especial à auscultação da área peri-auricular, observação dos movimentos do palato e alterações das características dos acúfenos com os movimentos da mandíbula ou movimentos oculares. O estudo audiométrico completo inclui: avaliação do limiar auditivo, impedância acústica, score de discriminação do discurso e limiar de reflexo acústico. Testes especializados poderão ser necessários em alguns casos de acúfenos. Audiometria de sons puros deve ser realizada e ainda, por muitos doentes se queixarem de sensação de pressão no ouvido, timpanometria pode ser útil.

Para acúfenos objetivos do tipo pulsátil é importante descartar qualquer patologia que possa por a vida do indivíduo em causa, como malformações arteriovenosas durais, aneurismas e tumores da base do crânio. Estas lesões podem ser diagnosticadas através duma angiografia por ressonância magnética ou por tomografia computadorizada. Tumores da base do crânio, como os paragangliomas, podem ser avaliados por Tomografia Computorizada dos ossos temporais. A Ressonância Magnética, por sua vez, pode diagnosticar tumores do sistema nervoso central,

tumores do ângulo ponto cerebeloso, pressão intracraniana aumentada e esclerose múltipla.

Tratamento

De momento, não existe nenhum tratamento disponível para esta doença fantasma, apesar de toda a investigação e trabalho desenvolvido neste âmbito. Nenhum fármaco foi ainda aprovado para o tratamento dos acufenos, no entanto existe um número de opções que tem sido utilizado off-label embora com resultados bastante limitados.⁷

Devido à enorme variedade de etiologias e enorme complexidade da fisiopatologia dos acufenos, tratamento definitivo está ainda a ser desenvolvido.

Tratamento Farmacológico

- I. Lidocaína IV: Parece ser efetiva em alguns pacientes, contudo, o efeito é passageiro e a forma de administração não é ideal para o tratamento crónico. Vários efeitos adversos fizeram com que caísse em desuso.
- II. Antidepressivos Tricíclicos: Muitas vezes, os acufenos estão associados a Síndromes Depressivas. Os Tricíclicos apresentam propriedades analgésicas, esta característica faz com que sejam usados nos acufenos porque o mecanismo destes se assemelha a dor neuropática.
- III. Nortriptilina: Eficaz a reduzir o volume e gravidade dos acufenos, mas o seu efeito é significativamente menor em pacientes sem Síndrome Depressiva.
- IV. Benzodiazepinas: Eficaz, mas, os seus efeitos adversos com uso regular fizeram com que não fossem recomendadas para o tratamento rotineiro dos acufenos.
- V. Antagonistas do Glutamato (memantina, flutirpina, nerexame): Glutamato é um neurotransmissor excitatório do sistema auditivo. Assim, ao inibir este, reduz-se a excitação e conseqüente diminuem os acufenos. No entanto, apesar de se revelarem promissores, não mostraram qualquer efeito.
- VI. Antagonistas do NMDA e do receptor do NMDAM (Caroverina): Apresentaram resultados contraditórios.
- VII. Ansiolíticos; Antidepressivos, Anticonvulsivos, Diuréticos, Anti-histamínicos: Resultados inconclusivos e inconsistentes.
- VIII. Ginkgo Biloba: Insucesso de resultados

Tratamento Não Farmacológico

- I. Tinnitus Retraining Therapy (TRT): Aconselhamento e Terapia geradora de som. Tem como objectivo fazer com que o paciente se habitue aos acufenos através do aconselhamento, para que possa interpretar o som como sendo um som neutro, aliado ao uso de terapia geradora de som para reduzir a intensidade e importância dos acufenos. Ocorre uma melhoria significativa do quadro em até 80% dos casos, contudo necessita 1 a 2 anos para apresentar resultados. Não é conhecido o efeito a longo prazo.
- II. Masking: Utiliza um gerador que emite um som sobreponível aos acufenos. O objectivo é que diminuir a capacidade de percepção. Por vezes, tem algum risco de apresentar efeitos contrários, aumentando a percepção dos acufenos.
- III. Terapia Comportamental (Psicologia): Tem por objectivo alterar o que o paciente pensa sobre os acufenos. Diminui a negatividade atribuída a estes e, desta forma, o stress e irritabilidade associados à patologia podem ser minimizados.
- IV. Aparelhos de Auxílio Auditivos: Usado em pacientes com acufenos associados a perda auditiva. Como a perda de estímulo auditivos é um dos triggers dos acufenos, a evicção pode ser uma medida protetora. Em pacientes com perda auditiva bilateral e acufenos, após implante coclear, ocorreu redução significativa dos acufenos.
- V. Cirurgia: usado em doentes que apresentam acufenos pulsáteis e acufenos associados a patologia específica (otoesclerose).
Exemplo: Cirurgia neurovascular para descompressão de vasos que estejam a pressionar o nervo auditivo, estimulando-o.

Novas Abordagem

- I. Vestipitant: Antagonista dos receptores da neuroquinina 1. Receptores de neuroquinina estão presentes no ouvido interno, sendo por isso um alvo terapêutico para os acufenos.
- II. Neramexane: Antagonista NMDA não selectivo, dependente de voltagem, que atua bloqueando os receptores de nicotina presentes nas células ciliadas do ouvido interno.
- III. Adesivo pré auricular de lidocaína, ainda sob estudo.

Bibliografia

1. Abby McCormack, Mark Edmondson-Jones, Sarah Somerset, Deborah Hall, A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity, *Hearing Research*, Volume 337, July 2016, Pages 70-79, ISSN 0378-5955, <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2016.05.009>.
2. Chan Yvonne, Tinnitus: Etiology, Classification, Characteristics and Treatment, *Discovery Medicine* 2009 October
3. David E. Tunkel, MD, Carol A. Bauer, MD, Gordon H. Sun, MD, MS, Richard M. Rosenfeld, MD, MPH, Sujana S. Chandrasekhar, MD, Eugene R. Cunningham, Jr, MS, Sanford M. Archer, MD, Brian W. Blakley, MD, PhD, John M. Carter, MD, Evelyn C. Granieri, MD, MPH, MEd, James A. Henry, PhD, Deena Hollingsworth, RN, MSN, FNP, Fawad A. Khan, MD, Scott Mitchell, JD, CPA, Ashkan Monfared, MD, Craig W. Newman, PhD, Folashade S. Omole, MD, C. Douglas Phillips, MD, Shannon K. Robinson, MD, Malcolm B. Taw, MD, Richard S. Tyler, PhD, Richard Waguespack, MD, Elizabeth J. Whamond, *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, Vol 151, Issue 2_suppl, pp. S1 - S40, 2014 October
4. Alp Atik, *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Jan; 66(Suppl 1): 1–5. 2011 Dec. doi: 10.1007/s12070-011-0374-8
5. David Baguley, Don McFerran, Deborah Hall, Tinnitus, *The Lancet*, Volume 382, Issue 9904, 9–15 November 2013, Pages 1600-1607, ISSN 0140-6736, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60142-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60142-7).
6. Yew Kenneth, Diagnostic Approach to Patients with Tinnitus, *Am Fam Physician* 2014 Jan vol.89 106-113
7. Santosh Kumar Swain, Saumyadarshan Nayak, Jayprakash Russel Ravan, Mahesh Chandra Sahu, Tinnitus and its current treatment – still an enigma to medicine. *Journal of the Formosan Medical Association* 2015 August
8. Eggermont Jos, Roberts Larry, The Neuroscience of Tinnitus: Understanding Abnormal and Normal Auditory Perception, *Frontiers in Systems Neuroscience* vol.6 2012 doi: 10.3389/fnsys.2012.00053
9. Minen MT, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1138–1144. doi:10.1136/jnnp-2013-307339